SZABADALMI  
LEÍRÁS

B

A bejelentés napja: (22) 88. 01. 22.

(21) (255/88)

(33)

(32)

(31)

A bejelentés elsőbbsége: 87. 01. 24.

DE

P 37 02 105.2

A közzététel napja: (41) (42) 89. 04. 28.

Megjelent: (45)

Nemzetközi  
osztályjelzett:  
(51) NSzO<sub>4</sub>A 61 K 9/08  
A 61 K 37/02  
A 61 K 31/44

Feltaláló(k): (72)

Dr. HÖDERATH, Wolfgang, Lindlar-Linde, dr. AHR,  
Hans-Jürgen, dr. BÜHNER, Klaus, Wuppertal,  
dr. HEGASY, Ahmed, Leverkusen, dr. WINTER, Manfred  
Köln, DE

Szabadalmaz: (73)

Bayer AG, Leverkusen, DE

(54)

## ELJÁRÁS PARENTERÁLIS OLDATOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

## (57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárási parenterális oldatok előállítására, amelyek a következő komponenseket tartalmazzák:

a) (I) általános képletű, vízben rosszul oldódó dihidropiridin-származék gyógyszeri hatóanyagot – a képletben

R<sup>1</sup> jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben 1–3 szénatomos alkoxicsoporttal van helyettesítve,

R<sup>2</sup> jelentése 1–10 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben 1–3 szénatomos alkoxicsoporttal, trifluor-metil-csoporttal, N-metil-N-benzil-amino-csoporttal van helyettesítve,

R<sup>3</sup> jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, cianocsoport vagy hidroxil-metil-csoport és

X jelentése 2-, illetve 3-nitro, 2,3-diklór-csoport vagy 2,3-gyűrűtag, amely =N–O–N= csoportból áll –,

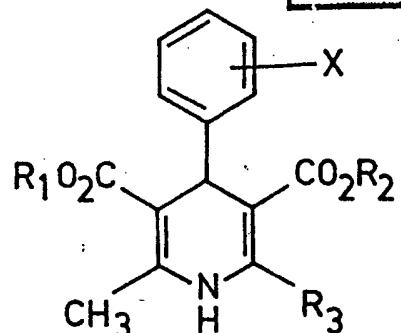
b) oldószert, amely

i) 5–100 tömeg/térf% szerves oldószerből vagy oldószerelegyből és

ii) 0–95 tömeg/térf% vízből áll, valamint segéd- és/vagy hordozóanyagokat, és 1 tömegrész gyógyszeri hatóanyagra számítva 1–40 000 tömegrész b) oldószert tartalmaznak.

A találmány szerint úgy járak el, hogy a gyógyszeri hatóanyagot az oldószerben oldják, majd 0,5–30 tömeg/térf%-os vizes humánszérum-protein-oldatot adnak hozzá 1 tömegrész hatóanyagra számítva 1–1 000 000 tömegrész, előnyösen 50–40 000 tömegrész mennyiségen.

THE BRITISH LIBRARY  
11 JUN 1991  
SCIENCE REFERENCE AND  
INFORMATION SERVICE



(1)

THE BRITISH LIBRARY  
11 JUN 1991  
SCIENCE REFERENCE AND  
INFORMATION SERVICE

A találmány tárgya eljárás parenterális oldatok előállítására. Gyógyászati hatóanyagoknak a parenterális, lényegében intravénás alkalmazása csak oldott formában lehetséges. Ezért olyan hatóanyagoknak az injekciós vagy infúziós oldatokkal való formálása, amelyek vízben kismértékben oldódnak, általában nehézségekbe ütközik.

Nem megfelelő vízoldhatóság esetén az ilyen hatóanyagok parenterális oldatainak az előállításánál szerves oldószeret, így propilén-glikolt, polietilén-glikolt, etanol, glicerin-polietilén-glikol-ricinoleátot (Cremophor® EL) vagy poli-oxi-etylén-szorbitán-zsírsav-észtereket (Tween®) alkalmaztak az oldhatóság növeléséhez. Ezek hatásosságát azonban az korlátozta, hogy az oldószeret csak kis mennyiségben lehetett alkalmazni, mivel nagyobb koncentráció esetén nemkívánt mellékhatások, így injekciós fájdalom, tromboflebitisz és vénaelzáródás lépett fel. Emellett bizonyos oldószerek anafilaxiás sokkot és hemolízist okoztak.

Rossz vízoldhatóságú anyagoknak az oldásközveti tését úgy is megoldották, hogy a hatóanyagot zsírsáiban emulzióban oldották (4 073 943. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás). Ennek az eljárásnak a feltétele, hogy a hatóanyag fiziológiailag elfogadható olajokban, így szójabolabjban jól oldódjon, ez pedig csak ritkán fordul elő.

A 4 158 707. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerint az oldásközvetést epesavnak és lipoidnak a kombinációjával oldották meg, ennek a hátránya, hogy az oldásközvetítő csak meghatározott ideig eltartható, különösen magas hőmérsékleten, emellett mellékhatások, így hányás, hemolízis és kolesztatíz lép fel nagyobb mennyiségű adagok beadagolásakor.

A találmányunk tárgyát vízben rosszul oldódó hatóanyagok parenterális oldatainak az előállítási eljárása képezi. Ezek humánszérum-proteineket tartalmaznak, amelyek kristályosodást-gátlóként szolgálnak.

A parenterális oldatok lényegében hatóanyagok intravénás alkalmazására szolgálnak, ezek különösen injekciós és infúziós oldatok. A találmány szerinti parenterális oldatokként általában megfelelő szerves oldószernek, így 1,2-propilén-glikolnak, glicerinnak, etanolnak 200 és 600 átlagos mólötömegű polietilén-glikoloknak vagy tetrahidrofurfuril-alkohol-polietilén-glikol-éternek és víznek az

elegyében készített hatóanyagtartalmú koncentrátumokat alkalmazunk, amelyeket az alkalmazás előtt vizes humánszérum-protein-oldatokkal hígítunk. Humánszérum-protein-oldatokként előnyösen humánalbumin-oldatokat (USP XXI) vagy plazma-protein-frakció-oldatokat (USP XXI) alkalmazunk, az utóbbi a hatóanyag kiválasztott hosszantartónan és nagyobb koncentrációban is megakadályozza. A szérumproteinek az albumin mellett tartalmazhatnak  $\alpha$ -,  $\beta$ - vagy  $\gamma$ -globulint is.

A találmányunk tárgya tehát eljárás parenterális oldatok előállítására, amelyek tartalmaznak

a) (I) általános képletű, vízben rosszul oldódó dihidropiridin-származék hatóanyagot – a képletben

R<sup>1</sup> jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben 1–3 szénatomos alkoxicsoporttal van helyettesítve,

R<sup>2</sup> jelentése 1–10 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben 1–3 szénatomos alkoxicsoporttal, trifluor-metil-csoporttal, N-metil-N-benzil-amino-csoporttal van helyettesítve,

R<sup>3</sup> jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, cianocsoport vagy hidroxi-metil-csoport és

X jelentése 2-, illetve 3-nitro, 2,3-diklór-csoport vagy 2,3-gyűrűtag, amely =N—O—N= csoportból áll –,

b) oldószer, amely

i) 5–100 tömeg/térf% szerves oldószerből vagy oldószerelényből és

ii) 0–95 tömeg/térf% vízből áll, valamint szokásos segéd- és/vagy hordozóanyagokat, és 1 tömegrész hatóanyagra számítva 1–40 000 tömegrész, előnyösen 25–30 000 tömegrész b) oldószer alkalmazunk.

A találmányunk szerint a gyógyászati hatóanyagot az oldószerben oldjuk, majd 0,5–30 tömeg/térf%-os vizes humánszérum-protein-oldatot adunk hozzá 1 tömegrész hatóanyagra számítva 1–1 000 000 tömegrész, előnyösen 50–40 000 tömegrész mennyiségben.

A találmányunk szerint alkalmazott rosszul oldódó hatóanyagok oldhatósága vízben általában 1  $\mu$ g és 19 g közötti, előnyösen 10  $\mu$ g és 1 g közötti 1 l vízre vonatkoztatva.

Rendkívül előnyösek a következő táblázatban felsorolt (I) általános képletű vegyületek:

A vegyü- let sor- száma	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	A vegyület neve
1.	2-NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Nifedipin
2.	3-NO <sub>2</sub>	nPrOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	nPrOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	Niludipin
3.	3-NO <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Nitrendipin
4.	2-NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	Nisoldipin
5.	3-NO <sub>2</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Nimodipin
6.	3-NO <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub> (n)	CH <sub>3</sub>	
7.	2-Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	
8.	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> -CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	
9.	3-NO <sub>2</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	n-PrO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	
10.	3-NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	Nikardipin
11.	2,3-Cl <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Felodipin
12.	2,3=N-O-N=	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	
13.	2,3=N-O-N=	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	
14.	3-NO <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> OH	
15.	3-NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH	
16.	3-NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(CF <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	

n-Pr=n-Propil

A találmányunk szerint alkalmazott humánalbumin vagy plazma-protein-frakció-oldatok a kereskedelemben 5, 20 vagy 25%-os oldatok formájában hozzáférhetők és ezeket a gyógyszerészeti könyvek ismertetik, így például 30 az USP XXI, BP 80, valamint Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton Pennsylvania.

A parenterális oldatokban alkalmazhatunk segéd- és/vagy hordozóanyagokat, így N-acetyl-dL-triptofánt, 35 kaprilátot, acetátot, citrátot, glükózt, valamint elektrolitokat, így nátriumot, káliumot, kalciumot, magnéziumot, kloridokat, foszfátokat vagy hidrogén-karbonátokat.

Ezen kívül alkalmazhatunk még a pH beállításához 40 savakat, bázisokat vagy pufferanyagokat, izotonizálószerként sókat, cukrokat, vagy többérettük alkoholokat, konzerválószereket, így benzil-alkoholt, klór-butanolt, anti-oxidánsokat, így szulfitot, acetil-ciszteint vagy aszkarbinsavat.

A találmány szerinti parenterális oldatokat úgy állítjuk elő, hogy a hatóanyagot először szerves oldószerben 50 oldjuk és adott esetben vizet adunk hozzá. A koncentrátumot ezután szűrjük, feltöltjük vagy közvetlenül az alkalmazás előtt humánszérum-protein-oldattal hígítjuk.

Az így kapott oldatok gyakran ngymértékben túltelítettek, a hatóanyag kiválás azonban gátolt és általában csak többórás állás után lép fel.

#### Kísérleti példák

Az injekciós oldatokat a találmányunk szerint a következőképpen állítjuk elő:

1. Az oldhatatlan hatóanyag koncentrátumának az előállítása

1 g nifedipint melegítés közben feloldunk 250 g etanol és 250 g polietilén-glikol 400 elegyében. Lehüles és az 65

elpárolgott alkohol mennyiségének pótlása után az elegyet injekciós célra szolgáló vízzel 600 ml-re töltjük fel.

#### A kész injekciós oldat előállítása

0,6 ml előzőek szerint kapott koncentrátumot 2,4 ml 5%-os humánalbumin-oldattal vagy 2,4 ml 5%-os plazma-protein-frakció-oldattal elegyítünk és összekeverünk.

Így több órán át tiszta, nifedipint tartalmazó injekciós oldatot kapunk.

#### 2. A rosszul oldódó hatóanyag koncentrátumának az előállítása

10 g niszoldipint feloldunk keverés és melegítés közben 3000 g etanol és 3000 g polietilén-glikol 400 elegyében. Szabahőmérésékre való lehüles után az elpárolgott pótoltjuk és injekciós célra szolgáló vízzel az elegyet 7 l-re töltjük fel.

#### A kész injekciós oldat előállítása

0,35 ml előzőek szerint kapott koncentrátumot 2,7 ml 5%-os humán-albumin-oldattal vagy 5%-os plazma-protein-frakció-oldattal elegyítünk és összekeverünk.

Így több órán át tiszta, niszoldipint tartalmazó injekciós oldatot kapunk.

#### 3. Az oldhatatlan hatóanyagot tartalmazó koncentrátum előállítása

10 g nitrendipint feloldunk 4000 g etanol és 4000 g polietilén-glikol 400 elegyében keverés és melegítés közben. Szabahőmérésékre való lehüles után az elpárolgott etanolt pótoltjuk és az elegyet injekciós célra szolgáló vízzel 10 l-re töltjük fel.

#### A kész injekciós oldat előállítása

1 ml előzőek szerint kapott koncentrátumot 4,0 ml 5%-os humánalbumin-oldattal vagy 5%-os plazma-

protein-frakció-oldattal elegítünk és összekeverünk.

Igy több órán át stabil, nitrendipint tartalmazó injekciós oldatot kapunk.

4. Az oldhatatlan hatóanyagot tartalmazó koncentrátum 5

2,5 g nimodipint feloldunk 900 g etanol és 750 g polietilén-glikol 400 elegyében keverés és melegítés közben. Szabóhőmérsékletre való lehűlés után az elaprólgott etanolt pótoljuk és az elegyet injekciós célra 10 szolgáló vizivel 2,5 l-re töltjük fel.

A kész infúziós oldat előállítása

50 ml előzők szerint kapott koncentrátumot 75 ml 15 5%-os humánalbumin-oldattal vagy 5%-os plazma-

protein-frakció-oldattal elegítjük és összekeverünk. Igy több órán át tiszta, nimodipin tartalmazó infúziós oldatot kapunk.

Összehasonlító kísérlet

A zavarossági egységet zavarossági fotométerben határozzuk meg összehasonlító oldatként formázánt alkalmazva (TE/F). A megfelelő placebo-oldatok értékének meghatározásához az értékeket korrigáljuk. A zavarossági mérések azt mutatják, hogy a találmány szerinti parenterális készítményeknél a kristályosodás nagymértekben gátolt.

Víz hozzáadagolásánál 12 óra elteltével keletkeznek kristályok (ezek a zavarosságot csökkentik), de ez nem okozhat az ilyen toldatok alkalmazásánál zavart.

Zavarossági értékek (TE/F) különböző hígított anyagoknak 1,6 és 12 óra elteltével való adagolás esetén

A hígított anyag	VÍZ			5%-os humánalbumin-oldat			5%-os plazma-protein-frakció-oldat		
	1 ó.	6 ó.	12 ó.	1 ó.	6 ó.	12 ó.	1 ó.	6 ó.	12 ó.
Idő a hígítás után	1 ó.	6 ó.	12 ó.	1 ó.	6 ó.	12 ó.	1 ó.	6 ó.	12 ó.
Nifedipin-koncentrátum (2. példa) 0,6 ml + 2,4 ml	0,4	1,8	2,2 Krist.	≤0,5	≤0,5	≤0,5	≤0,5	≤0,5	≤0,5
Niszoldipin-koncentrá-tum (3. példa) 0,35 ml + 2,7 ml	185	103	1,6 Krist.	≤0,5	≤0,5	≤0,5	≤0,5	≤0,5	1,0
Nitrendipin-koncentrá-tum (4. példa) 1,0 ml + 4,0 ml	8,2	3,2	2,7 Krist.	≤0,5	≤0,5	≤0,5	≤0,5	≤0,5	≤0,5

Zavarossági értékek (TE/F) különböző hígított anyagoknak 1,6 és 12 óra elteltével való adagolása esetén

Szabadalmi igénypont

45

Eljárás parenterális oldatok előállítására, amelyek a következő komponenseket tartalmazzák:

a) (I) általános képletű, vízben rosszul oldódó dihidropiridin-származék gyógyászati hatóanyagot – a 50 képletben

R<sup>1</sup> jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben 1–3 szénatomos alkoxicsoporttal 55 van helyettesítve,

R<sup>2</sup> jelentése 1–10 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben 1–3 szénatomos alkoxicsoporttal, trifluor-metil-csoporttal, N-metil-N-benzil-amino-csoporttal van helyettesítve,

R<sup>3</sup> jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, cianocsoport vagy hidroxi-metil-csoport és

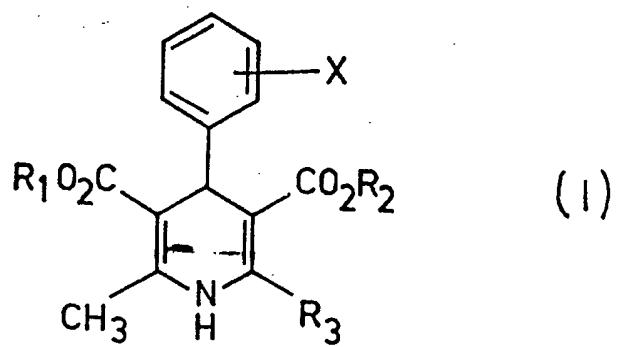
X jelentése 2-, illetve 3-nitro, 2,3-diklór-csoport vagy 2,3-gyűrűs-tag, amely =N—O—N= csoportból áll –, b) oldószert, amely

i) 5–100 tömeg/térf% szerves oldószerből vagy oldószerelegyből és

ii) 0–95 tömeg/térf% vízből áll, valamint segéd- és/vagy hordozóanyagokat, és 1 tömegrész gyógyászati hatóanyagra számítva 1–40 000 tömegrész b) oldószert tartalmaznak, azzal jellemzve, hogy a gyógyászati hatóanyagot az oldószerben oldjuk, majd 0,5–30 tömeg/térf%-os vizes humánszérum-protein-oldatot adunk hozzá 1 tömegrész hatóanyagra számítva 1–1 000 000 tömegrész, előnyösen 50–40 000 tömegrész mennyiségen.

60

Nemzetközi osztályozás: A 61 K 9/08  
A 61 K 37/02  
A 61 K 31/44



Kiadja az Országos Találmányi Hivatal  
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető  
Megjelent a Műszaki Könyvkiadó gondozásában  
FOTON nyomda